



21.12.2018.

Pismo zdravstvenim radnicima o novim ograničenjima primjene lijeka Depakine Chrono (natrijev valproat) i uspostavi programa prevencije trudnoće

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelj odobrenja sanofi-aventis Croatia želi Vas informirati o **važnim novim kontraindikacijama, pojačanim upozorenjima i mjerama za prevenciju izloženosti valproatu tijekom trudnoće.**

Sažetak

- Valproat se ne smije primjenivati u djevojaka i žena reproduktivne dobi osim ako su drugi oblici liječenja neučinkoviti ili ih bolesnice ne podnose.
- Djeca izložena valproatu *in utero* su pod povećanim rizikom od ozbiljnih razvojnih poremećaja (u najviše 30-40% slučajeva) i urođenih malformacija (u približno 10% slučajeva).
- U trudnoći i u žena reproduktivne dobi uvode se nove kontraindikacije:
 - Kod epilepsije
 - valproat je kontraindiciran u trudnoći osim ako ne postoji drugo odgovarajuće liječenje valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (opisano niže u tekstu)
 - Kod bipolarnog poremećaja
 - valproat je kontraindiciran u trudnoći
 - valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (opisano niže u tekstu).
- Za žene reproduktivne dobi koje trenutno primjenjuju valproat, možda će biti potrebno ponovno procijeniti liječenje kako bi se utvrdilo jesu li uvjeti iz programa prevencije trudnoće ispunjeni (opisano niže u tekstu).

Ključni elementi programa prevencije trudnoće:

Liječnik koji propisuje lijek mora:

- procijeniti pojedinačne okolnosti svakog slučaja i uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino sudjelovanje, raspraviti o terapijskim mogućnostima i osigurati da razumije rizike i mjere potrebne za minimizacije rizika.
- procijeniti potencijal za nastanak trudnoće u svih bolesnica.
- osigurati da je bolesnica razumjela i prepoznala važnost rizika od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući i opseg tih rizika u djece izložene valproatu *in utero*.
- osigurati da bolesnica razumije potrebu provođenja testova na trudnoću prije početka liječenja i tijekom liječenja, po potrebi.

- osigurati da bolesnica dobije savjet vezan uz korištenje kontracepcije te da je sposobna pridržavati se zahtjeva za primjenu učinkovite kontracepcije, bez prekida tijekom cijelog trajanja liječenja valproatom.
- osigurati da bolesnica razumije potrebu za redovitom (barem jednom godišnje) procjenom liječenja od strane specijalista s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.
- osigurati da bolesnica razumije da je potrebno obratiti se svom liječniku što prije ako planira trudnoću kako bi se osiguralo pravodobno razmatranje i prelazak na liječenje drugom odgovarajućom terapijom prije začeća te prije nego što se prekine primjena kontracepcije.
- osigurati da bolesnica razumije da je u slučaju trudnoće potrebno odmah se obratiti svom liječniku.
- osigurati da bolesnica dobije *Vodič za bolesnice*.
- osigurati da je bolesnica potvrdila razumijevanje opasnosti i potrebnih mjera predostrožnosti povezanih s primjenom valproata (*Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom*).

Ovi se uvjeti također odnose na žene koje trenutno nisu seksualno aktivne, osim ako liječnik smatra da postoje iznimni razlozi koji upućuju na to da nema rizika od trudnoće.

Detaljnije upute povezane s niže navedenim temama priložene su u Dodatku ovog pisma:

- Primjena valproata u djevojčica,
- Potreba za isključivanjem trudnoće prije početka terapije valproatom,
- Korištenje učinkovite kontracepcije,
- Godišnja procjena liječenja od strane specijalista
- Korištenje Godišnjeg obrasca potvrde upoznatosti s rizikom (pri uvođenju liječenja i tijekom procjene liječenja, najmanje jednom godišnje),
- Kako postupiti u vezi liječenja valproatom u slučaju planiranja trudnoće i tijekom trudnoće
- Specifični postupci koje treba provesti ljekarnik poput dijeljenja Kartice za bolesnicu svim bolesnicama

Informacije o lijeku za sve lijekove koji sadrže valproat ažurirat će se sukladno navedenom.

Edukacijski materijali

Kako bi se pomoglo zdravstvenim radnicima i bolesnicama u izbjegavanju izloženosti valproatu tijekom trudnoće, bit će dostupni edukacijski materijali koji se sastoje od Kartice za bolesnicu (na vanjskom pakiranju lijeka), Vodiča za bolesnicu, Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom i Vodiča za liječnike propisivače, ljekarnike i druge zdravstvene radnike uključene u liječenje žena reproduktivne dobi koje primjenjuju valproat, u svrhu informiranja zdravstvenih radnika i bolesnica/skrbnika o rizicima primjene valproata i uvjetima za primjenu.

Vodič za bolesnice i Kartica za bolesnice trebaju biti osigurani svim ženama reproduktivne dobi koje se liječe valproatom. Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom potrebno je koristiti na početku liječenja i tijekom svake godišnje procjene liječenja valproatom od strane liječnika specijalista.

Dodatne informacije

U 2014. godini pojačana su upozorenja i ograničenja primjene valproata u žena i djevojaka kako bi se smanjio rizik od malformacija i problema u razvoju u djece izložene valproatu u trudnoći. Stručnjaci iz područja sigurnosti primjene lijeka iz Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri EMA-i procijenili su utjecaj ovih mjera nakon zabrinutosti da mjere nisu dovoljno učinkovite u povećanju svijesti o rizicima te smanjenju primjene valproata tijekom trudnoće na odgovarajući način. PRAC je utvrdio da je problem utemeljen te je stoga uveo nove mjere.

Rizik od abnormalnih ishoda trudnoće

Valproat je povezan s o dozi ovisnim rizikom od abnormalnih ishoda trudnoće, bilo da se uzima u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Podaci upućuju na to da je, kada se valproat uzima za epilepsiju u kombinaciji s drugim lijekovima, rizik od abnormalnih ishoda trudnoće veći nego kad se valproat uzima u monoterapiji.

- Rizik od urođenih malformacija uobičajeno iznosi približno 10%, dok su ispitivanja na predškolskoj djeci izloženoj valproatu *in utero* pokazala da najviše 30-40% te djece ima poteškoće u ranom razvoju vještina kao što su govor i/ili hodanje, niske intelektualne sposobnosti te probleme s izražavanjem i memorijom.^{i,ii,iii,iv,5}
- Kvocijent inteligencije (IQ) izmjeren u ispitivanju na djeci u dobi od 6 godina koja su bila izložena valproatu *in utero* bio je u prosjeku za 7-10 bodova niži nego u djece koja su bila izložena drugim antiepilepticima.⁶
- Dostupni podaci pokazuju da djeca izložena valproatu *in utero* imaju povećani rizik od razvoja poremećaja iz autističnog spektra (otprilike trostruko veći rizik) i dječjeg autizma (otprilike pet puta veći rizik) u usporedbi s ispitivanom općom populacijom.⁷
- Ograničeni podaci ukazuju na to da djeca izložena valproatu *in utero* mogu biti sklonija razvoju simptoma poremećaja hiperaktivnosti/nedostatka pažnje (engl. *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD).⁸

Poziv na prijavljivanje nuspojave

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojave koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „Dodatni komentari“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem boduju se od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore jednako kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

sanofi-aventis Croatia d.o.o.,
Heinzelova 70, 10 000 Zagreb
telefon: (01) 6003 400, faks: (01) 6003 444

S poštovanjem,



Hrvoje Bilušić, mr.pharm.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju nositelja odobrenja sanofi aventis Croatia d.o.o.

Dodatak

Dodatne informacije o programu prevencije trudnoće

Sljedeće informacije trebaju se pročitati zajedno s uvjetima programa prevencije trudnoće opisanim u tekstu iznad.

Djevojčice

- Valproat se ne smije propisivati djevojčicama ili ženama reproduktivne dobi, osim ako nema prikladnog zamjenskog liječenja.
- Liječnik koji propisuje lijek mora osigurati da roditelji/skrbnici djevojčica razumiju potrebu da se obrate liječniku specijalistu nakon što djevojčica koja se liječi valproatom dobije prvu menstruaciju.
- Liječnik koji propisuje lijek mora osigurati da roditelji/skrbnici djevojčica nakon prve menstruaciju dobiju sveobuhvatne informacije o rizicima urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući i opseg tih rizika, u djece izložene valproatu *in utero*.
- U bolesnica nakon prve menstruacije, specijalist koji propisuje lijek mora jednom godišnje ponovno ocijeniti potrebu liječenja valproatom i razmotriti druge mogućnosti liječenja. Ako je liječenje valproatom jedino odgovarajuće, potrebno je razgovarati o potrebi korištenja učinkovite kontracepcije i o svim drugim uvjetima programa prevencije trudnoće. Liječnik specijalist mora poduzeti sve što je moguće kako bi djevojčice prebacio na drugo odgovarajuće liječenje prije odrasle dobi.

Test na trudnoću

Prije započinjanja liječenja valproatom mora se isključiti trudnoća. U žena reproduktivne dobi ne smije se započeti liječenje valproatom bez negativnog nalaza testa na trudnoću (test na trudnoću na uzorku plazme), koji je potvrdio liječnik, a kako bi se izbjegla neželjena primjena u trudnoći.

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi kojima je propisan valproat moraju koristiti učinkovitu kontracepciju bez prekida tijekom cijelog vremena liječenja valproatom. Bolesnicama se moraju pružiti sveobuhvatne informacije o prevenciji trudnoće te ih treba uputiti da zatraže savjet o kontracepciji ako ne koriste učinkovitu kontracepciju. Potrebno je koristiti barem jednu učinkovitu metodu kontracepcije (po mogućnosti oblik kontracepcije neovisan o korisniku kao što je intrauterini uložak ili implantat) ili dva komplementarna oblika kontracepcije uključujući barijernu metodu. Prilikom odabira metode kontracepcije potrebno je procijeniti pojedinačne okolnosti svakog slučaja te uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino sudjelovanje i pridržavanje odabranih mjera. Čak i ako bolesnica ima amenoreju mora slijediti sve savjete o učinkovitoj kontracepciji.

Godišnje procjene liječenja od strane specijalista

Liječnik specijalist mora barem jednom godišnje procijeniti je li liječenje valproatom najbolji izbor za bolesnicu. Specijalist treba raspraviti sadržaj Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom na početku liječenja i kod svake godišnje procjene te osigurati da bolesnica razumije njegov sadržaj.

Planiranje trudnoće

Za indikaciju epilepsije, ako žena planira trudnoću, specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije mora ponovno procijeniti liječenje valproatom i razmotriti druge odgovarajuće mogućnosti liječenja. Treba poduzeti sve moguće mjere kako bi se bolesnice prebacilo na drugo odgovarajuće liječenje prije začeća i prije ukidanja kontracepcije. Ako prebacivanje nije moguće, ženu se mora dodatno savjetovati vezano uz

rizik koji korištenje valproata predstavlja za nerođeno dijete, a kako bi se podržala njezina informirana odluka o planiranju obitelji.

Za indikaciju bipolarni poremećaj, ako žena planira trudnoću mora se savjetovati sa specijalistom za liječenje bipolarnog poremećaja, a liječenje valproatom mora se prekinuti te ako je potrebno zamijeniti s drugim odgovarajućim liječenjem prije začeća i prije prekida kontracepcije.

U slučaju trudnoće

Valproat je kontraindiciran za liječenje bipolarnog poremećaja u trudnoći. Valproat je kontraindiciran za liječenje epilepsije u trudnoći, osim ako ne postoji drugo odgovarajuće liječenje.

Ako žena koja se liječi valproatom zatrudni mora se odmah uputiti liječniku specijalistu kako bi se razmotrile druge odgovarajuće mogućnosti liječenja. Toničko-klonički napadaji i epileptički status praćen hipoksijom u majke tijekom trudnoće mogu predstavljati poseban rizik od smrti za majku i nerođeno dijete.

Ako, unatoč poznatom riziku koji valproat predstavlja u trudnoći te nakon pažljivog razmatranja drugih odgovarajućih mogućnosti liječenja, u iznimnim okolnostima trudnica mora nastaviti liječenje epilepsije s valproatom, preporuča se:

- Primijeniti najnižu djelotvornu dozu i podijeliti dnevnu dozu na nekoliko manjih doza koje se uzimaju tijekom dana. Formulacija s produljenim oslobađanjem mogla bi biti pogodnija za liječenje od ostalih formulacija kako bi se izbjegle visoke vršne koncentracije u plazmi.

Sve bolesnice koje su izložene valproatu u trudnoći i njihovi partneri moraju se uputiti specijalistu s iskustvom u teratogenim poremećajima za procjenu i savjetovanje vezano uz izloženost u trudnoći. Potrebno je uvesti specijalizirano prenatalno praćenje kako bi se otkrila moguća oštećenja neuralne cijevi ili druge malformacije. Uzimanje nadomjestaka folne kiseline prije trudnoće moglo bi smanjiti rizik od oštećenja neuralne cijevi, koja se mogu javiti kod svih trudnoća. Međutim, dostupni podaci ne ukazuju da ona sprječava urođene mane ili malformacije uzrokovane izlaganjem valproatu.

Ljekarnici moraju osigurati sljedeće:

- da se Kartica za bolesnice priloži prilikom svakog izdavanja lijeka te da bolesnica razumije njezin sadržaj
- da se podaci o sigurnosti primjene lijeka naglase bolesnicama, uključujući potrebu za učinkovitom kontracepcijom.
- da savjetuju bolesnice da ne prekidaju liječenje valproatom te da se odmah obrate liječniku specijalistu u slučaju sumnje na trudnoću ili planiranja trudnoće
- da izdaju valproat u originalnom pakiranju s upozorenjem na vanjskom dijelu.

¹ Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.

² Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.

³ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.

⁴ Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.

⁵ Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.

⁶ Meador KJ, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244–52.

⁷ Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.

⁸ Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.